

УДК 547.539.04

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕПАРАТИВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ИОДИРУЮЩИХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ N-ИОДАЦЕТАМИДА

В.К. Чайковский, А.А. Функ, О.А. Мартынюк, В.Д. Филимонов, Т.С. Кец*

Томский политехнический университет

E-mail: clg@mail.ru

*Томский государственный педагогический университет

N-иодацетамид в органических растворителях в присутствии H_2SO_4 успешно иодирует алкилбензолы, ароматические амины и эфиры фенолов. Активность электрофильного иода регулируется кислотностью среды. Суперэлектрофильный иод, образующийся при растворении *N*-иодацетамида в серной кислоте, легко взаимодействует с электронодефицитными аренами при 0...20 °С с образованием иодированных продуктов.

Иодирующие способности *N*-иодамидов и *N*-иодимидов известны давно, но ранее их применение в реакциях иодирования ограничивалось взаимодействием с очень небольшим кругом ароматических субстратов, в основном ариламинов и эфиров фенолов. И только в последние 10–15 лет иодирующие возможности некоторых соединений со связями *N*-I удалось значительно расширить. В первую очередь это относится к таким веществам как *N*-иодсукцинимид [1–4] и *N*, *N*, *N*, *N*-тетраиодгликолурил [4–6]. *N*-иодацетамид (*NIA*) в этот ряд пока не вошел.

Целью данного исследования явилось детальное изучение препаративных возможностей иодирующих систем на основе *N*-иодацетамида в среде органических растворителей и серной кислоты.

Как и в более ранних работах [2, 3, 5] в качестве модельных соединений для исследования процессов иодирования нами были выбраны 1,2,4,5-тетраметилбензол (дурол) и нитробензол. На их примере была исследована эффективность применения *NIA* для иодирования ароматических соединений с электронодонорными и электроноакцепторными группами. Иодирование дурола (**1a**) проводилось в различных органических растворителях (табл. 1). Так как в нейтральной и слабокислой среде *NIA* малоактивен, то реакции осуществлялись в присутствии небольших количеств серной кислоты. Мы полагаем, что роль H_2SO_4 в этом случае, предположительно, сводится к ацидолизу *N*-иодацетамида до ацетамида и образованию соединения гипоиодитного характера, вероятно, иодбисульфата (схема 1).



В подтверждение данной схемы говорит тот факт, что после растворения *NIA* в H_2SO_4 в спектрах ЯМР ^{13}C , полученного раствора, присутствует только сигнал карбонильной группы незамещенного протонированного ацетамида при 181,5 м.д., который полностью идентичен соответствующему сигналу спектра эталонного ацетамида в H_2SO_4 . Это

приводит к заключению, что электрофильный иод *N*-иодацетамида сначала переходит в серную кислоту, а уже затем образовавшийся интермедиат осуществляет иодирование субстрата (схема 2).



Эффективность действия растворителей при иодировании арена **1a** оказалась различной (табл. 1).

Таблица 1. Иодирование дурола системами *NIA*-органический растворитель-серная кислота

Растворитель	Время реакции, мин	Выход продукта (16), %	Т.пл. техн. продукта (16), °С
Уксусная кислота	30	84	77...78
Этанол	30	75	76...77
Метанол	30	74	75...77
Диоксан	10	47	71...73
Ацетон	20	42	62...64
Диметилформамид	20	36	63...65

Удовлетворительные результаты были получены в уксусной кислоте, этаноле и метаноле. Но моноиодурол (**16**) лучшего качества с т.пл. 77...78 °С был выделен при использовании уксусной кислоты (литерат. т.пл. соединения **16** 78...79 °С).

В уксусной кислоте, этаноле и метаноле после загрузки *NIA* осадок моноиодида **16** начинает выпадать почти сразу, но полная конверсия арена **1a** в иодированный продукт **16** протекает за 25...30 мин. Значительно худшие результаты получены в диоксане, ацетоне и ДМФА. В этих растворителях продукт **16** выпадал в осадок из реакционной массы только при разбавлении ее водой и имел т.пл. значительно ниже справочной. Кроме того нами было замечено, что ацетон в этом процессе сам частично может взаимодействовать с *NIA* с образованием слезоточивого α -иодацетона.

При проведении синтеза необходимо предварительное растворение субстрата в уксусной кислоте с добавлением серной кислоты и затем, при достижении необходимой температуры, прибавление

Таблица 2. Иодирование активированных аренов системой NIA-CH₃COOH(EtOH)-H₂SO₄ при 20 °С

Субстрат	Растворитель	Время реакции, мин	Продукт	Выход, %	Т.пл., °С. (раств.)
Дурол (1а)	AcOH	30	Иоддурол (1б)	84	77...78 (EtOH)
Дурол (1а)	AcOH	40	Диоддурол (1в)	58	161...162 (EtOH)
Мезитилен (2а)	AcOH	30	Иодмезитилен (2б)	50	29...30 (MeOH)
Мезитилен (2а)	AcOH	40	Диодмезитилен (2в)	86	74...75 (EtOH)
Флуорен (3а)	AcOH	60	2,7-Диодфлуорен (3б)	72	208...209 (толуол)
Дифенил (4а)	AcOH	60	4,4'-Диоддифенил (4б)	53	203...204 (AcOH)
4-Нитроанилин (5а)	EtOH	30	2,5-Диод-4-нитроанилин (5б)	89	249...251 (PrOH)
Ацетанилид (6а)	EtOH	30	4-Иодацетанилид (6б)	83	183...184 (EtOH)
Анизол (7а)	EtOH	30	4-Иоданизол (7б)	69	50...52 (MeOH)
Дифениловый эфир (8а)	EtOH	30	4,4'-Диоддифениловый эфир (8б)	83	138...139 (EtOH)

NIA по частям. При добавлении субстрата **1а** к реакционной массе в последнюю очередь, выход продукта **1б** снижается в среднем на 10...12 %, так как в предварительно приготовленной смеси NIA-CH₃COOH-H₂SO₄ наблюдается разложение NIA с выделением неактивного металлического иода.

По данной методике из дурола **1а** кроме моноиодурола **1б** нами был получен диоддурол (**1в**), из мезитилена (**2а**) моноиод- (**2б**) и диод- (**2в**) мезитилены. Флуорен (**3а**), дифенил (**4а**) и 4-нитроанилин (**5а**) проиодированы до соответствующих диодпроизводных (**3б**, **4б**, **5б**) (табл. 2).

При иодировании аренов, содержащих аминогруппу (**5а**, **6а**) и эфиров фенолов (**7а**, **8а**) наиболее эффективной оказалась система NIA – EtOH – H₂SO₄. При получении диодпроизводных, с введением каждого дополнительного атома иода в субстрат, кислотность среды необходимо увеличивать добавлением кратного количества серной кислоты. Полностью исключив органический растворитель и проводя синтез в H₂SO₄, активность иодирующей системы с участием NIA удастся повысить многократно (табл. 3).

Например, реагент, полученный растворением NIA в H₂SO₄ с плотностью 1,828 г/см³, легко иодирует нитробензол (**9а**), 2-нитротолуол (**10а**), бензойную (**11а**) и фторбензойную (**12а**) кислоты, бензальдегид (**13а**), бензофенон (**14а**), флуоренон (**15а**), бензил (**16а**) с образованием соответствующих иодпроизводных (**9б**-**16б**). Реакция протекает при 0...3 °С за 30...60 мин (табл. 3). Оптимизация

процесса получения иоднитробензола (**9б**) показала, что в отличие от иодирования аренов с электронодонорными группами в органических растворителях, где используются эквимольные соотношения субстрат – N-иодацетамид, в растворе H₂SO₄ для введения одного атома иода в нитроарен **9а** требуется двукратный мольный избыток NIA. Точно такие же соотношения соблюдаются и при введении иода в дезактивированные субстраты (**10а**-**16а**). Ранее отмечалось, что при иодировании аренов в серной кислоте двукратный избыток реагента был также необходим при использовании N-иодсукцинимид [2] и N, N, N, N-тетраиодгликолурила [5]. Подобную стехиометрию процесса можно объяснить образованием и присутствием в растворах H₂SO₄ электрофильного трииод-катиона (I₃⁺) [7], но это требует дальнейшего изучения и экспериментального подтверждения.

Экспериментальная часть

Хроматографический контроль за ходом реакций и чистотой полученных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинках Sorbfil при проявлении УФ светом. Спектры ЯМР ¹³С снимали на спектрометре Bruker AS-300, внешний стандарт – D₂O. Строение продуктов иодирования определяли на основании их спектральных характеристик, аналитических данных и сопоставления с аутентичными образцами. Пробы смешения полученных соединений с известными образцами депрессии температуры плавления не дают. N-иодацетамид получали по методике [8].

Таблица 3. Иодирование аренов, содержащих дезактивирующие группы, реагентом на основе NIA в H₂SO₄ при 0...3 °С

Субстрат	Время реакции, мин	Продукт	Выход, %	Т.пл, °С, (раств.)
Нитробензол (9а)	60	3-Иоднитробензол (9б)	75	35...36 (MeOH)
2-Нитротолуол (10а)	60	4-Иод-2-нитротолуол (10б)	40	59...60 (MeOH)
Бензойная кислота (11а)	60	3-Иодбензойная кислота (11б)	88	185...187 (PrOH)
4-Фторбензойная кислота (12а)	90	3-Иод-4-фторбензойная кислота (12б)	78	173...174 (PrOH)
Бензальдегид (13а)	30	3-Иодбензальдегид (13б)	65	55...56 (EtOH)
Бензофенон (14а)	30	3,3'-Диодбензофенон (14б)	63	145...147 (EtOH)
Флуоренон (15а)	60	2,7-Диодфлуоренон (15б)	67	204...205 (бензол)
Бензил (16а)	30	3,3'-Диодбензил (16б)	80	127...128 (EtOH)

Общая методика иодирования в органических растворителях. 5 ммоль субстрата (**1a-8a**) растворяли в 15 мл уксусной кислоты (или EtOH) и при охлаждении добавляли 1 мл серной кислоты (1,828 г/см³). Затем при перемешивании и ~20 °С добавляли 0,93 г (5 ммоль) N-иодацетамида. Смесь перемешивали в течение 30...60 мин. Реакционную массу выливали в воду. Осадки отфильтровывали и сушили, при необходимости перекристаллизовывали. Низкоплавкие продукты экстрагировали дихлорметаном, сушили CaCl₂, растворитель отгоняли. При получении диодпроизводных загрузку субстрата уменьшали в два раза.

Иодурол (16). 0,67 г (5 ммоль) дуrola (**1a**) растворяли в 15 мл уксусной кислоты и при охлаждении добавляли 1 мл серной кислоты (1,828 г/см³). Затем при перемешивании и комнатной температуре добавляли 0,93 г (5 ммоль) N-иодацетамида. Смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную массу выливали в воду, осадок отфильтровывали и сушили. Выход иоддуrola (**16**) 0,96 г (74 %). Т.пл. 77...78 °С

4-Иодацетанилид (66). 0,68 г (5 ммоль) ацетанилида (**6a**) растворяли в 15 мл этанола и при охлаждении добавляли 1 мл серной кислоты (1,828 г/см³). Затем при перемешивании и ~20 °С добавляли 0,93 г (5 ммоль) N-иодацетамида. Смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную массу выливали в воду, осадок отфильтровывали и сушили. Выход 4-иодацетанилида (**66**) 1,08 г (83 %). Т.пл 183...184 °С.

Приготовление реагента на основе NIA в серной кислоте. В колбу помещали 20 мл 93 %-ной (1,828 г/см³) H₂SO₄, охлаждали до температуры ~0 °С, затем постепенно при перемешивании добавляли 0,93 г (5 ммоль) N-иодацетамида и продолжали перемешивание при комнатной температуре (~20 °С) еще в течение 15...20 мин до полного растворения NIA и получения гомогенного раствора темно-коричневого цвета.

Общая методика иодирования реагентом на основе NIA в серной кислоте. К приготовленному реагенту добавляли 2,5 ммоль ароматического субстрата (**9a-13a**) и перемешивали в течение 30...60 мин при температуре 0...3 °С. Для получения диодпроизводных (**146-166**) загрузку субстратов (**14a-166**) уменьшали в два раза. По окончании синтеза реакционную массу выливали в воду и промывали 5 % раствором сульфита натрия. Осадки отфильтровывали, сушили, при необходимости перекристаллизовывали.

3-Иоднитробензол (96). К приготовленному реагенту добавляли 0,31 г (2,5 ммоль) нитробензола и перемешивали в течение 60 мин при температуре 0...3 °С. По окончании синтеза реакционную массу выливали в воду и промывали 5 % раствором сульфита натрия. Продукт **96** экстрагировали хлористым метиленом, сушили CaCl₂, растворитель отгоняли. Выход 3-иоднитробензола 0,47 г (75 %). Т.пл. 35...36 °С.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Olah G.A., Wang Qi, Sandford G., Prakash G.K.S. Iodination of Deactivated Aromatics with N-Iodosuccinimide in Trifluoromethanesulfonic Acid (NIS – CF₃SO₃H) via in Situ Generated Superelectrophilic Iodine (I) Trifluoromethanesulfonate // J. Org. Chem. – 1993. – V. 58. – P. 3194–3195.
2. Чайковский В.К., Филимонов В.Д., Скороходов В.И. Синтез и использование N-иодсукцинимидов в H₂SO₄ как эффективного реагента для иодирования дезактивированных ароматических соединений // Журнал органической химии. – 2001. – Т. 37. – Вып. 20. – № 10. – С. 1572–1573.
3. Чайковский В.К., Филимонов В.Д., Скороходов В.И. Иодирование ароматических соединений N-иодсукцинимидом в органических растворителях в присутствии H₂SO₄ // Известия вузов. Химия и хим. технология. – 2002. – Т. 43. – Вып. 3. – С. 48–51.
4. Чайковский В.К., Филимонов В.Д., Скороходов В.И., Сарычева Т.А., Харлова Т.С. Иодирование ароматических α-дикетоннов новыми суперэлектрофильными реагентами // Известия вузов. Химия и хим. технология. – 2002. – Т. 43. – Вып. 3. – С. 45–47.
5. Chaikovski V.K., Filimonov V.D., Yagovkin A.Y., Kharlova T.S. 2,4,6,8-Tetraiodoglykoluril in sulfuric acid as a new available and powerful reagent for iodination of deactivated arenes // Tetrahedron Lett. – 2000. – V. 41. – № 47. – P. 9101–9104.
6. Чайковский В.К., Филимонов В.Д., Яговкин А.Ю., Огородников В.Д. 2,4,6,8-Тетраиод-2,4,6,8-тетразаби-цикло[3.3.0]октан-3,7-дион как универсальный и мягкий реагент для иодирования ароматических соединений // Известия РАН. Сер. хим. – 2001. – Т. 50. – № 12. – С. 2302–2306.
7. Филимонов В.Д., Краснокутская Е.А., Полешук О.Х., Лесина Ю.А., Чайковский В.К. Изучение электронного строения и реакционной способности иодирующих агентов в газовой фазе и растворах методом функционала плотности // Известия РАН. Сер. химическая. – 2006. – № 8. – С. 1280–1288.
8. Gottardi W. Über die Reaktion von N-Bromverbindungen mit Jod: eine einfache Synthesemethode für N-Jodverbindungen // Monatsh. Chem. – 1975. – Bd. 106. – № 4. – S. 1019–1025.

Поступила 6.12.2006 г.